

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

797

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean ROUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né à Paris, le 30 avril 1916

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ANGINES A MONOCYTES

(SÉRO - RÉACTION
DE PAUL, BUNNEL ET DAVIDSOHN)

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS
ETABLISSEMENTS BUSSON
117, RUE DES POISSONNIERS

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean ROUX

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né à Paris, le 30 avril 1916

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ANGINES A MONOCYTES

(SÉRO - RÉACTION
DE PAUL, BUNNEL ET DAVIDSOHN)

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS
ÉTABLISSEMENTS BUSSON
117, RUE DES POISSONNIERS

1939

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIERE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
Clinique médicale	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose.	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.	LACOMME	Obstétrique.
BARIETY.....	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
BENARD Henri.	Pathologie médicale.	LAROCHE Guy .	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	LAVIER.	Parasitologie.
BEZANÇON..	Hydrologie.	LELONG.....	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.	Mlle J. LEVY..	Pharmacologie.
CHEVALLIER. .	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
COSTE.....	Pathologie médicale.	MENEGAUX...	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.....	Physique.	MOLLARET....	Pathologie médicale.
FEY.....	Urologie.	MOREAU	Pathologie médicale.
FUNCK.	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.	MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
GAUDART d'ALLAINES.	Pathologie chirurg.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
GAYET	Physiologie.	PORTES.	Obstétrique.
DE GENNES...	Pathologie médicale.	RENARD	Ophtalmologie.
GIROUD.....	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.	SENEQUE.....	Pathologie chirurgicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN.....	Pathologie médicale.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.	VIGNES	Obstétrique.
HOANNON.....	Hygiène.	WILMOTH.....	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
GLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
USQUET	Pharmacologie.	LE LORIER....	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT..	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
HUENIOT.....	Obstétrique.	SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN....		BROCQ.	
BRULE.....		CADENAT.....	
CHABROL.		GATELLIER. . .	
DONZELOT.		MOURE.....	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR- VALLERY-RADOT			
SEZARY.			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE.	Stomatologie.
WEIL-HALLE.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Faible témoignage de ma profonde
affection.*

A MON FRÈRE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

*Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des Maladies infectieuses
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard*

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Il nous en a fourni les éléments et nous
a guidé dans son exécution.*

*En témoignage de notre bien vive re-
connaissance et de notre profonde gra-
titude.*

A MON MAÎTRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIÈRE

*Membre de l'Académie de Médecine
Professeur d'anatomie à la Faculté de Médecine de Paris*

Il nous a accueilli dans son laboratoire
avec une grande bienveillance au début
de nos études médicales.

En témoignage de notre profond attachement.

A MON MAITRE, MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié

Bien faible remerciement pour l'affec-
tion toute paternelle qu'il nous a toujours
témoignée.

A MON MAITRE, MONSIEUR LE DOCTEUR SORREL

Chirurgien de l'Hôpital Trousseau

Nous tenons à lui témoigner ici l'expression de notre bien vive et respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE, MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Témoignage de notre profonde gratitude.

A MON MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Témoignage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAPORTE

Médecins des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR DE BRUN DU BOIS NOIR

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR OBERLIN

Chirurgien des Hôpitaux

Mes maîtres dans les Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUICHARD
A MONSIEUR LE DOCTEUR REILLY
A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN WEILL

A MES CONFÉRENCIERS

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFFITTE
MONSIEUR LE DOCTEUR MIALARET, *Chirurgien des Hôpitaux*
MONSIEUR LE DOCTEUR LAPLANE
MONSIEUR LE DOCTEUR OLIVIER
MONSIEUR LE DOCTEUR SIGUIER
MONSIEUR LE DOCTEUR DE VÉRICOURT
MONSIEUR LE DOCTEUR ROUX

A MES AMIS

Nous n'avons pas la prétention, dans ces quelques pages écrites à la hâte dans des circonstances tragiques, d'étudier en détail et dans toute son étendue cette affection si polymorphe et si complexe.

Nous nous bornerons ici à montrer l'intérêt de la formule hématologique et d'une réaction nouvelle spécifique : le séro-diagnostic de Paul, Bunnell et Davidsohn.

Nous tracerons tout d'abord un rapide historique de la maladie, puis, après quelques généralités, nous rappellerons brièvement sa symptomatologie. Entrevue par Filatow en 1885, puis en 1889 par Pfeiffer qui l'avait dénommée fièvre ganglionnaire, cette affection a été individualisée en 1907 par Turck qui lui a donné comme critérium une formule hématologique caractérisée par une hyperleucocytose avec mononucléose et l'a dénommée fausse leucémie lymphatique aiguë. Sprunt et Evans, en 1920, ont proposé pour elle le nom de mononucléose infectieuse, Schultz et Barder en 1921 celui d'angine à monocytes, Paul Chevallier en 1927 celui d'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose.

Il s'agit d'une maladie générale infectieuse dont le virus est encore inconnu. Bien qu'elle frappe des individus isolés le plus souvent, certains faits montrent qu'elle est certainement contagieuse. Elle présente, en outre, des caractères saisonniers ; on observe, en effet, à Paris, chaque année une épidémie sévissant du mois de février jusqu'à la fin du mois de

juin. Elle se rencontre chez les enfants, les adolescents, les adultes jeunes également dans les deux sexes.

Dans les formes les plus communes se traduisant par une angine, le point de pénétration du virus est sans doute le pharynx. Mais il existe certaines formes cliniques de la mononucléose infectieuse permettant de soupçonner que ce point de pénétration peut être la muqueuse génitale, l'intestin et même le revêtement cutané.

Dans la forme commune, la période d'incubation serait en moyenne de sept jours. Le début de l'affection est le plus souvent brutal, marqué par des frissons, un malaise général, de la céphalée, des courbatures, une fièvre à 39-40°. Plus rarement le début est insidieux.

La période d'état est caractérisée par quatre ordre de symptômes : l'angine, les adénopathies, la splénomégalie, la fièvre, et, pour compléter la pléiade, la constatation d'une formule hématologique très spéciale.

L'angine n'a pas de physionomie spécifique. Elle peut être érythémateuse, érythémato-pultacée, œdémateuse, cryptique, on a même décrit des angines pseudo-membraneuses. Quant aux angines de Vincent, il est probable qu'un très grand nombre ne sont autre chose que des angines à monocytes, la symbiose fuso-spirillaire que l'on trouve sur les frottis des angines nécrotiques d'étiologie très différente, n'a, en effet, rien de spécifique.

Les adénopathies de la région sous-angulo-maxillaire sont les plus constantes et les plus volumineuses. Généralement prédominantes d'un côté, elles se prolongent jusque dans les creux sus-claviculaires par une chaîne de ganglions latéro-cervicaux plus ou moins tuméfiés. Ce sont des ganglions fermes, élastiques, sans périadénite. Ces adénopathies ne se limitent pas aux régions sous-maxillaires et sus-claviculaires, on en trouve de prétragiennes, rétro-auriculaires, axillaires, sus-épitrochléennes, inguinales. Fait capital : ces adénopathies n'aboutissent jamais à la suppuration.

Quant à l'hypertrophie splénique, elle est à peu près constante. Parfois simplement perceptible sur la paroi thoracique, la rate peut-être perceptible dans l'abdomen. Elle est quelquefois douloureuse à la pression.

L'angine à monocytes est une affection fébrile. D'emblée la température peut atteindre 40°, ou bien elle peut atteindre

son maximum au bout de trois ou quatre jours par une ascension graduelle. Elle retombe à la normale soit brusquement soit progressivement en cinq à six jours. Elle peut aussi se maintenir en plateau pendant dix, douze ou quinze jours même pour décroître ensuite en lysis. Cette longue persistance de la fièvre est un point assez particulier dans la courbe thermique des mononucléoses infectieuses. Les rechutes sont rares. Dans les formes avec température très élevée la dépression nerveuse est très accentuée. On note, en outre, de la céphalée, des courbatures, l'inappétence est absolue; on peut observer des vomissements.

En raison de la plus ou moins grande intensité des signes et de la prédominance éventuelle de l'un ou l'autre d'entre eux, l'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne peut revêtir des aspects assez divers. Nous citerons rapidement des formes écourtées — présentant le tableau de l'angine catarrhale banale, — des formes prolongées, des formes à rechute, des formes à prédominance ganglionnaire, des formes plus spécialement splénomégaliques.

C'est dans ces cas où l'allure générale de l'affection se montre anormale que l'examen hématologique permet de rétablir l'unité avec ceux où elle est classique.

Le premier point mis en lumière par cet examen est l'existence d'une hyperleucocytose modérée entre 10.000 et 20.000 éléments blancs, hyperleucocytose parfois à peine ébauchée entre 8.000 et 10.000, mais qui occasionnellement peut s'élever à 25.000 et même 30.000.

En second lieu, cette hyperleucocytose est caractérisée par une large prédominance des leucocytes mononucléaires sur les polynucléaires neutrophiles. La proportion de ces derniers tombe en général entre 25 et 40 %. D'autre part, les polynucléaires eosinophiles font défaut si bien que la grande majorité des leucocytes rencontrés sur les lames sont des mononucléaires. Parmi ces derniers les plus nombreux sont les moyens mononucléaires. Au milieu d'eux, et possédant le même diamètre, se distinguent des éléments à noyau arrondi, ovalaire ou réniforme, modérément coloré, dépourvu de nucléoles, présentant un aspect poussiéreux, entouré d'un large protoplasme incolore ou gris bleuté à contours irréguliers. Ce sont ces éléments qu'on désigne sous le nom de monocytes.

Les petits mononucléaires ou lymphocytes du diamètre d'un

globule rouge sont en petit nombre. Le pourcentage des grands mononucléaires à noyau étiré et arqué est variable. On rencontre parfois aussi sur les lames quelques cellules à protoplasma basophile que l'on serait tenté au premier abord de confondre avec des cellules embryonnaires telles qu'on les voit dans la leucémie aiguë.

Signalons enfin que s'il y a diminution de la proportion des leucocytes polynucléaires vis-à-vis des mononucléaires le nombre total de ces polys par millimètre cube de sang ne descend pas au-dessous de la normale ou ne lui est que très peu inférieur parce qu'il y a hyperleucocytose.

Cela permet de distinguer nettement l'angine à monocytes de l'angine agranulocytaire dans laquelle une extrême réduction du taux des polynucléaires coexiste avec une forte hypoleucocytose.

Cette formule sanguine permet, en outre, d'identifier des aspects cliniques qui, à première vue, pourraient paraître très différents. En effet, comme le fait remarquer Paul Chevallier, l'angine à monocytes ne constitue qu'une forme particulière de la maladie qu'il a dénommée : adénolymphoïdite aiguë bénigne et à laquelle Sprunt et Evans ont réservé le nom de mononucléose infectieuse. On a rapporté, en effet, des exemples de formes inguinales. Dans ce cas, le point de départ semble avoir été une ulcération superficielle et rapidement guérie de la vulve.

Notre Maître, M. le professeur Lemierre, a observé à l'hôpital Claude-Bernard un cas de forme axillaire pure de mononucléose infectieuse caractérisée par l'apparition d'une volumineuse adénopathie dans le creux de l'aisselle droite, d'une adénopathie plus discrète dans le creux axillaire gauche, d'une splénomégalie et par un état fébrile à type pyohémique sous forme de grands accès fébriles irréguliers, précédés de frissons suivis de sueurs profuses, le tout ayant duré près de deux mois et ayant pu faire penser un moment à la possibilité d'une maladie de Hodgkin.

Quelques exemples ont été rapportés d'une forme thoracique avec tuméfaction des ganglions médiastinaux accompagnée de signes broncho-pulmonaires.

On a cité des formes abdominales où l'on peut soupçonner l'existence d'adénopathies sous-péritonéales impossibles à percevoir à la palpation mais se traduisant par des douleurs

abdominales, des vomissements, de la diarrhée, des formes spléniques pures.

Récemment, MM. P. Prémolières, Jean Lereboullet ont rapporté, sous le nom de mononucléose infectieuse à forme hépato-splénique sans adénopathies, l'histoire d'une femme ayant présenté un syndrome constitué par une fièvre élevée, une angine d'aspect banal et une tuméfaction considérable du foie et de la rate, sans ictère. Le diagnostic s'est fondé non seulement sur la formule hématologique typique, mais aussi sur l'existence d'une séro-réaction positive de Paul et Bunnell sur laquelle nous reviendrons plus loin. Enfin, la formule sanguine permet d'incorporer dans le cadre nosologique de la mononucléose infectieuse certains états fébriles plus ou moins sévères sans atteinte, cliniquement, appréciable des organes lymphoïdes mais s'accompagnant d'une hyperleucocytose modérée avec forte mononucléose.

Nous avons ainsi démontré la confusion possible entre certaines formes atypiques de l'affection et la diphtérie, la leucémie aiguë, l'agranulocytose, la maladie de Hodgkin et montre qu'une minutieuse étude de la formule utvo-sanguine permettait d'affirmer le diagnostic. Jusqu'à ces dernières années seule cette étude hématologique nous fournissait le moyen non seulement d'identifier la maladie, mais encore d'établir le lien entre ses aspects si polymorphes.

Aujourd'hui nous possédons, grâce aux travaux de Paul et Bunnell en 1932 et ceux de Davidsohn en 1937, une épreuve sérologique qui permet de diagnostiquer la mononucléose infectieuse quelle que soit sa forme clinique.

Quelle est cette réaction?

Le sérum humain possède le pouvoir d'hémolyser les globules rouges de mouton; quand ce sérum a été préalablement chauffé à 58° il n'y a plus hémolyse mais seulement agglutination des globules rouges de mouton. Paul et Bunnell ont découvert que le pouvoir agglutinant du sérum chauffé provenant d'individus sains ou atteints des maladies les plus diverses, oscille habituellement entre 1/13 et 1/18, atteignant exceptionnellement 1/56 (1 partie de sérum humain pour 13, 18, 56 parties d'une émulsion à 2 % en eau physiologique de globules lavés de mouton).

Au contraire, le sérum provenant de sujets atteints de mononucléose infectieuse possède un pouvoir agglutinant beau-

coup plus élevé, variant en général entre 1/448 et 1/896 et pouvant monter jusqu'à 1/5.000.

S'il s'agit de malades n'ayant pas reçu d'injections d'un sérum thérapeutique et notamment de sérum antidiphthérique, cette constatation suffit pour affirmer l'existence d'une mononucléose infectieuse. Dans le cas contraire, et notamment si le sang a été prélevé chez un patient en pleine attaque d'accidents sériques, il peut y avoir une cause d'erreur.

Davidsohn a, en effet, constaté que l'injection de sérum de cheval peut provoquer dans le sang des individus sains ou atteints d'une maladie autre que la mononucléose infectieuse, l'apparition d'anticorps non spécifiques dits anticorps hétérophiles ou anticorps de Forssmann, parmi lesquels certains ont, vis-à-vis des globules de mouton, un pouvoir agglutinant plus élevé qu'à l'état normal. Le taux de ce pouvoir agglutinant ne dépasserait d'ailleurs pas 1/112^e.

Mais cela est suffisant pour que l'hésitation soit permise quand le taux agglutinant est trouvé entre 1/56^e et 1/112^e chez des malades traités par la sérothérapie. Grâce à une épreuve complémentaire, cette difficulté peut être heureusement tournée. Il est, en effet, établi que chez un sujet *non* atteint de mononucléose infectieuse et qui n'a pas reçu de sérum antidiphthérique, les agglutinines (naturelles) sont absorbées totalement par le rein de cobaye et 35 p. 100 seulement par les globules rouges de bœuf.

Chez les sujets atteints de mononucléose infectieuse et ayant ou n'ayant pas reçu de sérum antidiphthérique, il y a absorption de la totalité des agglutinines par les globules rouges de bœuf, de 50 à 60 % des agglutinines par le rein de cobaye.

Chez les sujets ayant reçu du sérum antidiphthérique mais n'étant pas atteints de mononucléose infectieuse, il y a absorption totale des agglutinines par les globules rouges de bœuf et le rein de cobaye.

Voici comment on opère, en pratique. Dans un premier temps — si le sujet n'a pas reçu de sérum et si le taux d'agglutination dépasse 1/56 — on peut être certain qu'il s'agit de mononucléose infectieuse.

Si le sujet a reçu du sérum, le diagnostic ne peut être tenu pour valable que si le taux d'agglutination dépasse 1/112. Dans le second temps — que l'on pratiquera si le sujet a reçu

du sérum et si le taux agglutinatif est compris entre 1/56 et 1/112 — on commence par mettre en contact le sérum à examiner avec les globules de bœuf, on centrifuge, puis on fait la réaction agglutinante avec le liquide clair surnageant vis-à-vis des globules de mouton. On opère de la même façon avec l'émulsion de rein de cobaye.

Au bout de deux heures, on lit et on peut constater que les agglutinines ont été plus ou moins complètement absorbées par l'antigène globule de bœuf ou rein de cobaye. Cette absorption peut être complète (100 p. 100) ou incomplète (30,50 pour 100).

S'il y a eu absorption complète des agglutinines par les deux antigènes utilisés, il s'agit d'agglutinines provoquées par le sérum de cheval.

S'il y a eu absorption de 35 % des agglutinines par les hématies de bœuf et de 100 p. 100 par le rein de cobaye, il s'agit d'agglutinines normales.

S'il y a eu absorption totale des agglutinines par les hématies de bœuf et 50 à 60 % par le rein de cobaye, il s'agit de mononucléose infectieuse.

Nous rapportons ici quelques observations prises à Claude-Bernard dans le service de notre Maître, Monsieur le professeur Lemierre.

OBSERVATION I

« La première concerne un jeune homme, M. J. de 17 ans, étudiant, envoyé dans le service le 6 octobre 1937 pour une angine diphtérique. Début insidieux, il y a trois jours, par un léger mal de gorge et une petite tumefaction sous-angulo-maxillaire. Puis apparaît de la dysphagie qui va en s'accroissant. Examiné le 6 par le médecin de l'établissement, il reçoit une injection de 5.000 unités de sérum antidiphtérique et est envoyé à Claude-Bernard.

A l'examen, le lendemain de son arrivée, on note une gorge un peu rouge; sur les deux amygdales, un enduit pultacé cryptique.

On décèle des adénopathies importantes dans les deux régions cervicales, des ganglions sous-angulo-maxillaires, trapéziens, sus-claviculaires.

La rate est percutable. Son pôle inférieur perceptible. Le reste de l'examen est normal. »

On pense à une angine à monocytes et l'on pratique un examen hématologique le 7 octobre. Voici les résultats :

Globules rouges	5.860.000
Globules blancs	11.600

Polys neutrophiles	40
Polys Eosinophiles	4
Moyens mononucléaires .	47
Grands monos	8

Soit une hyperleucocytose modérée avec forte mononucléose 56 pour cent.

Les réactions de Paul, Bunnell et Davidsohn, pratiquées au laboratoire du Docteur Demanche, ont montré :

Sérum normal	Sérum + Rein de cobaye	Sérum + globules rouges de bœuf
1/2.560°	1/1.280°	0

Soit une réaction fortement positive.

OBSERVATION II

« Le malade L. M., âgé de 17 ans, peintre, entre dans le service le 3 octobre 1937 pour une angine suspecte, venant de la Pitié.

Début, il y a 8 jours, par une tuméfaction cervicale, puis apparition de dysphagie, sensation de malaise général. Ces signes vont en s'accroissant. A l'examen, le 4 octobre : T° à 38,3. Voix un peu nasonnée. La gorge est tuméfiée dans son ensemble. Sur l'amygdale droite enduit pultacé, grisâtre, sur la gauche, enduit moins épais; pas de fétidité de l'haleine. Adénopathies importantes : le long de la chaîne jugulaire, ganglions sous-maxillaires, trapéziens, sus-épitrochléen gauche. La rate dépasse de trois travers de doigt le rebord costal, elle est sensible à la pression. Le reste de l'examen est négatif. »

Un examen hématologique est pratiqué le 3 octobre.

Globules rouges	4.200.000
Globules blancs	11.700
Polys neutros	47
Moyens mononucléaires .	30
Lymphocytes	19
Grands mononucléaires .	4

Soit une hyperleucocytose modérée avec une mononucléose (53 pour cent).

La réaction de Paul et Bunnell a donné les résultats suivants :

le 4 octobre : réaction nettement positive :

Sérum normal	Sérum + Rein de cobaye	Sérum + globules rouges de bœuf
1/1.280°	1/1.280°	0

OBSERVATION III

« Il s'agit d'une jeune fille de 17 ans, D. E., bonne à tout faire, qui rentre dans le service le 14 juin 1937 pour une angine suspecte de diphthérie.

Début brutal, le 11, par des frissons, de la céphalée, une sensation de malaise, en même temps apparaissent des douleurs au niveau de la gorge. La température monte à 39°, elle a également des vomissements et des épistaxis répétées. Le 12 et le 13, les douleurs persistent, la dysphagie s'accroît. Le 14, aucune amélioration, la malade va consulter à Beaujon d'où on la dirige sur Claude-Bernard. A son arrivée, elle reçoit une injection de 50.000 unités de sérum antidiphthérique.

A l'examen, le 15 : Amygdales grosses, rouges, tuméfiées, recouvertes d'un enduit blanc grisâtre, peu cohérent. La luette est libre. Grosses adénopathies sous-angulo-maxillaires. La rate est seulement perceptible. Le foie est normal, cœur, poumons normaux.

On pratique un prélèvement et un ensemencement sur sérum de bœuf coagulé qui est négatif et restera tel tout au long de l'évolution.

Le 16. Même état. On pratique un prélèvement pour faire un examen direct qui montre une flore variée avec quelques spirilles et bacilles fusiformes.

Le 17. Aucune amélioration. Bien que les divers ensemencements n'aient pas poussé, on réinjecte 30.000 unités de sérum antidiphthérique et l'on fait une injection intra-veineuse de 0 gr. 15 de novar.

Le 18. Aucun changement.

Le 19. L'état général s'améliore sensiblement. Au niveau des amygdales l'enduit se détache, laissant une ulcération qui saigne abondamment. Les ganglions sous-angulo-maxillaires sont moins gros, moins durs.

Le 22. Grosse amélioration. Localement, l'ulcération amygdalienne se cicatrise, les adénopathies disparaissent, la rate diminue de volume. Au point de vue général : la malade reprend appétit, le faciès se colore. Les jours suivants, l'état continue à s'améliorer et la malade sort le 15 juillet complètement guérie. »

La formule sanguine, pratiquée régulièrement, a confirmé le premier jour le diagnostic clinique et permis, dans les jours qui ont suivi, de faire le rapprochement entre l'amélioration clinique et l'évolution hématologique.

	15 juin	17 juin	20 juin	23 juin	15 juillet
G. R.	4 millions	4 millions	3.360.000	3 millions	4 millions
G. B.	9.800	8.400	7.400	4.000	2.500
P. N.	8	27	32	19	31
Eosinophiles ..	1	1	0	1	1
Lymphocytes..	3	6	5	4	9
M. monos.....	89	67	63	76	42
Gr. monos....			3	.5	18

De même la réaction de Paul et Bunnell s'est montrée très fortement positive.

OBSERVATION IV

« M. B. P., âgé de 20 ans, manœuvre, entre dans le service le 16 février 1938 pour une angine à début brutal, le 13, par des frissons, de la céphalée, en même temps qu'apparaissait de la dysphagie; malgré les lavages de gorge, l'état continue à s'aggraver et quand le malade est examiné le 17, on note une respiration difficile, la voix est nasonnée. On perçoit de la fétidité de l'haleine, la gorge est tuméfiée, les amygdales sont recouvertes d'un enduit pultacé grisâtre. Adénopathies multiples et volumineuses faites de ganglions durs, mobiles, sans périadénite.

La rate est perceptible sous le rebord costal.

Le reste de l'examen est négatif. »

Une formule sanguine est pratiquée le jour même.

Globules rouges	5.280.000
Globules blancs	11.600
Polys neutros	44
Eosinos	1
Moyens monos	36
Grands monos	9
Lymphocytes	10

Soit une légère hyperleucocytose avec mononucléose (55 pour cent).

Le séro-diagnostic montre une réaction fortement positive :

Taux des agglutinines	Absorption par les globules r. de bœuf	Absorption par le rein de cobaye
640 unités	100 %	0 %

OBSERVATION V

« R., âgé de 18 ans, charcutier, entre le 1^{er} mars 1938 dans le service pour une angine à début brutal se manifestant à la période d'état par une angine pultacée d'aspect banal, mais s'accompagnant d'adénopathies multiples et volumineuses, d'une rate percutable et palpable.

Pas de bacilles de Loeffler à l'ensemencement. Association fuso-spirillaire à l'examen direct. »

Formule hématologique :

Globules rouges	4.840.000
Globules blancs	23.000
Polys neutros	36
Eosinos	1

Moyens monos	55
Grands monos	3
Lymphocytes	5

Soit une mononucléose à 63 %.

Le séro-diagnostic de la mononucléose infectieuse a donné une réaction positive.

Sérum seul : 22222 10000.

Rein de cobaye : 22221 00000.

Globules rouges de bœuf : 00000 00000.

Taux des agglutinines : 160 unités.

Absorption totale par les globules de bœuf.

Absorption presque nulle par le rein de cobaye.

OBSERVATION VI

« Malade âgé de 19 ans, valet de chambre, envoyé par une angine suspecte. Début très insidieux remontant à sept jours. A la période d'état, T° à 38°2. Asymétrie faciale frappante, due à des adénopathies beaucoup plus volumineuses à droite qu'à gauche; amygdales rouges et tuméfiées. Polyadénopathie. Splénomégalie. »

Examen sanguin le 10 juin :

Globules rouges	4.900.000
Globules blancs	11.600
Polys. neutro	31
Moyens monos	44
Grands monos	12
Lymphos	3

Nous constatons encore une hyperleucocytose modérée avec mononucléose (59 %).

La réaction de Paul et Bunnell est très fortement positive à plus de 20.000 unités d'agglutinines.

OBSERVATION VII

« La malade, âgée de 17 ans, charcutière, est hospitalisée le 21 mai 1939 pour une diphtérie. Son médecin en ville lui a fait une injection de sérum antidiphtérique.

A l'examen, angine crypto-pultacée.

Grosses adénopathies généralisées. Splénomégalie. »

Formule hématologique le 22 mai :

Globules rouges	3.980.000
Globules blancs	20.400
Polys. neutro	28
Moyens monos	9
Grands monos	51
Lymphos	12

Soit une mononucléose à 72 %.

La séro-réaction à la mononucléose infectieuse s'est montrée positive.

Sérum seul : 222 2222 100 : 740 unités.

Rein de cobaye : 222 2221 000.

Globules rouges de bœuf : 1 000 000 000.

Nous pourrions multiplier ces observations; nous ne pouvons toutes les rapporter ici, mais, dans tous les cas où les symptômes cliniques et la formule hémoleucocytaire permettaient d'affirmer l'existence d'une angine à monocytes, la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn pratiquée au laboratoire de M. Demanche s'est montrée positive. Nous ferons cependant exception pour quelques sujets atteints d'angines avec grosses adénopathies et splénomégalie, chez qui elle a été négative, mais dans ces quelques cas, l'examen sanguin avait montré une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

Il en a été de même dans trois observations de rubéole que nous rapportons ici.

OBSERVATION I

« Il s'agit d'une malade âgée de 24 ans, employée de restaurant, qui entre dans le service le 14 février 1938 avec le diagnostic de rubéole. La maladie a débuté le 11 par une sensation de malaise, des courbatures, de la céphalée; la malade constate en même temps une éruption non prurigineuse localisée à la face et à la partie supérieure du thorax. Les paupières étaient tuméfiées; il existait de plus un coryza léger. On porte le diagnostic de rubéole, en raison de quatre cas analogues observés dans le restaurant où elle travaille, et on l'envoie à Claude-Bernard. A l'examen, le 15, on est en présence d'une malade déprimée, asthénique, qui se plaint de dysphagie. On ne note plus d'éruption. T° 38°. La gorge est un peu rouge, la langue rose humide. Mais on est frappé par des adénopathies multiples sous-maxillaires, carotidiennes, axillaires, inguinales. Le pôle inférieur de la rate est perceptible sous le rebord costal. »

On pratique un examen hématologique le jour même; en voici les résultats :

Globules rouges	5.240.000
Globules blancs	8.800
Polys neutros	32
Eosinos	2
Moyens monos	29
Grands monos	8
Lymphos	29

Soit hyperleucocytose très modérée avec mononucléose (66 %), ce qui n'est pas pour nous étonner : la mononucléose dans la rubéole étant une chose bien connue.

Le diagnostic serait resté en suspens si l'on n'avait pas pratiqué la réaction de Paul, Bunnell et Davidsohn qui s'est révélée négative, le taux des agglutinines étant inférieur à 5.

OBSERVATION II

« P. R., âgé de 37 ans, soudeur, entre dans le service le 12 février 1938 avec le diagnostic de rubéole. La maladie a débuté brusquement la veille par des frissons, de la dysphagie, une sensation de malaise. Le soir même apparaît une éruption qui, débutant à la face, se généralise rapidement. Pas de coryza, léger catarrhe oculaire. Le lendemain, le malaise persistant, le malade entre à Claude-Bernard. A l'examen, le 13, T° 37°8, on se trouve en présence d'un malade ayant bon état général; l'éruption est discrète : faite d'une rougeur uniforme de la face, du thorax, des faces d'extension des avant-bras, des cuisses. Pas de prédominance aux plis de flexion, pas de signe de Pastia. La gorge est rouge, sans enduit pultacé. La langue est blanche, uniformément. Mais là encore, on est frappé par la multiplicité des adénopathies sous-maxillaires, carotidiennes, axillaires, sus-épitrochléennes, inguinales. La rate est percevable sur la largeur d'une paume de main. »

On pratique un examen hématologique le jour même, qui montre :

Globules rouges	4.980.000
Globules blancs	7.800
Polys neutros	36
Moyens monos	43
Grands monos	9
Lymphos	12

Le diagnostic serait très hésitant, malgré l'éruption qui

serait en faveur d'une rubéole, car des éruptions de types divers ont été décrites au cours d'angines à monocytes. On pratique alors une séro-réaction à la mononucléose infectieuse qui est négative, le taux des agglutinines étant inférieur à 5 unités.

Il s'agissait donc d'une rubéole.

OBSERVATION III

« V. Y., âgé de 32 ans, entre dans le service le 22 mai 1939, avec le diagnostic de rubéole, envoyé de Saint-Louis, où il était en traitement pour un lupus érythémateux. Le 21, il a constaté, au niveau des genoux, l'existence d'une éruption. Le lendemain, fatigue intense, courbature, céphalée; c'est alors qu'on le fait hospitaliser dans le service de M. le Professeur Lemierre. Le 23 mai, à l'examen, T° 38°5, on constate l'existence d'une éruption assez discrète, prédominant au niveau de la face antérieure des cuisses et sur le dos. Elle présente tous les caractères d'un érythème scarlatiniforme. La gorge est rouge, la langue saburrale, rouge à la pointe.

Adénopathies généralisées; ganglions assez peu volumineux, fermes, roulant sous le doigt, sans périadénite, indolores.

Foie et rate de volume normal.

On pense à une rubéole. »

La formule sanguine confirme le diagnostic :

Globules rouges	4.100.000
Globules blancs	3.600
Polys neutros	43
Eosinos.	1
Lymphos	7
Moyens monos	33
Grands monos	2
Myélocytes	10
Monocytes	4

Soit une mononucléose à 56 %. Le même jour, on pratique, avec le sérum du malade, une réaction de Paul et Bunnell, qui montre un taux des agglutinines égal à 10; donc, réaction négative.

Nous avons insisté sur ce point particulier, car nous savons que des adénopathies multiples et volumineuses se rencontrent au cours de la rubéole et que, d'autre part, l'existence d'énanthème à type morbilliforme a été signalée dans les angines à monocytes. Dans tous ces cas, s'il s'agit de rubéole, le séro-diagnostic de Paul, Bunnell et Davidsohn est négatif. Les mêmes résultats ont été observés par M. Rohier au Val-de-Grâce.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes efforcés, tout au long de ce trop court exposé, de démontrer :

1° La constance de la réaction hémoleucocytaire au cours des angines à monocytes;

2° Que cette réaction est une hyperleucocytose modérée avec forte mononucléose;

3° Qu'il existe un séro-diagnostic spécifique, mis en évidence en 1932 par Paul et Bunnell, repris en 1937 par Davidsohn;

4° Que, dans tous les cas de mononucléose infectieuse observés, il s'est toujours montré positif;

5° Que, dans la rubéole, maladie infectieuse où la formule sanguine est semblable à celle de l'adénolymphoïdite aiguë bénigne, le séro-diagnostic est toujours négatif;

6° Enfin, nous avons prouvé tout l'intérêt de cette réaction non seulement pour départager les différents syndromes sanguins morbides, mais encore pour unifier les multiples aspects cliniques de la mononucléose infectieuse.

FIN

VU : *Le Doyen,*

TIFFENEAU

VU : *Le Président de Thèse,*

Signé : A. LEMIERRE

VU :

et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Signé : ROUSSY



BIBLIOGRAPHIE

PAUL ET BUNNEL. — Existence d'anticorps hétérophiles dans la mononucléose infectieuse, *Am. I. Méd. Sc.*, 183, janv. 1932.

DAVIDSOHN ET WALKER. — Nature de l'anticorps hétérophile dans la mononucléose infectieuse. I. *Am. J. Clin. Path.*, n° 5, nov. 1935.

DAVIDSOHN ET ISRAËL. — Le diagnostic sérologique de la mononucléose infectieuse. *The Journ. of the Am. Méd. Ass.* 108, n° 4, janvier 1937.

Comptes rendus de la Société française d'Hématologie. Séance du 5 nov. 1937 : *Le Sang*. T. XII, n° 1, 1938, par. 8696.

